

Rådets ankenemnd avholdt 20. februar 2018 møte i anledning anke fremsatt av Novo Nordisk AS (heretter «Novo Nordisk» eller den «ankende part») over vedtak truffet av Rådet for legemiddelinformasjon (heretter «Rådet») 6. november 2017 i sak R0217.

Tilstede i møtet var ankenemndens medlemmer: Jan-Fredrik Wilhelmsen (leder), Tove Karlsrud og Knut E. A. Lundin. Partene var ikke innkalt til møtet, jf § 5-3 nr. 5 i vedtektene for Rådet og Ankenemnden.

Etter rådslagning ble det 5. mars 2018 truffet slikt

Vedtak:

Saken gjelder reklame for legemidlet Tresiba; et medikament til behandling av voksne pasienter med diabetes mellitus som markedsføres av Novo Nordisk. Konkret knytter saken seg til en annonse som Novo Nordisk lot komme på trykk i magasinet Dagens Medisin (11/2017 og 12/2017). Annonsen inneholdt flere påstander om Tresibas egenskaper og kvaliteter, blant annet sammenligninger med Sanofi-Aventis AS' konkurrerende medikament Toujeo.

Sanofi-Aventis AS brakte saken inn for Rådet ved klage av 30. juni 2017. I klagen ble det gjort gjeldende at noen av påstandene i annonsen lå utenfor godkjent preparatomtale (SPC) og på flere punkter var uriktige, ubalanserte og egnet til å villede. I alt omfattet klagen seks påstander eller klagepunkter.

Rådet behandlet saken i møte 6. november 2017. Rådet kom til at annonsen var i strid med Regler for markedsføring av legemidler i relasjon til de seks forholdene som var påpekt i klagen. Rådet sanksjonerte bruddene ved å ilegge Novo Nordisk et gebyr på 230 000 kroner.

Novo Nordisk har i anke av 5. desember 2017 brakt saken inn for Ankenemnden. Sakens dokumenter ble mottatt av Ankenemnden 26. januar 2018. Anken gjelder fem av de aktuelle klagepunktene som Rådet fant å være i strid med bransjens regler for markedsføring av legemidler. Disse klagepunktene kan i kortform oppsummeres slik:

- **Klagepunkt 1:** Påstanden «*NYE DATA: head-2-head, farmakodynamisk overkrysningsstudie, insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)*» er markedsføring utenfor godkjent SPC.
- **Klagepunkt 2:** Søylediagrammet i annonsen er hentet fra referanse 1, mens innhold i teksten som er plassert i en boks i diagramboksen er hentet fra referanse 2. Dette er villedende, og i strid med reglene om sammenlignende reklame
- **Klagepunkt 4:** Påstanden «*Mer trygghet rundt titrering av dose, som kan bidra til å nå de glykemiske målene*» fra referanse 2 er ikke gjengitt korrekt i henhold til originalartikkelen.
- **Klagepunkt 5:** Påstanden «*Insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) har lavere dag-til-dag-variabilitet og variabilitet gjennom dagen enn insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo) og en mer stabil glukosesenkende effekt, noe som kan lette titrering og tillate bedre glykemisk kontroll med en redusert risiko for hypoglykemi*» fra referanse 1 er ikke nøyaktig, balansert eller tilstrekkelig komplett.
- **Klagepunkt 6:** Annonsens grafiske design er med på å gi et inntrykk av at referanse 1 viser at insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) har overlegne kliniske egenskaper vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo).

Novo Nordisk har i anken formulert et overordnet syn på forholdet mellom bransjens regelverk og det offentligrettslige regelverket som har dannet grunnlag og vært utgangspunkt for bransjens eget regelverk:

«Rådets kompetanse (myndighet) følger av Rådets vedtekter punkt 2.4 nr 1: «*Rådet skal treffe avgjørelse ved påstand om brudd på Samarbeidsavtalen mellom Dnlf og LMI av 22. desember 1999, LMIs Bransjeregler, og andre bransjeinterne regler og retningslinjer*». LMIs bransjeregler bygger på regelverket til den europeiske sammenslutning av bransjeforeninger for farmasøytisk industri (EFPIA), som er det representative organ for den farmasøytiske industri i Europa og som LMI er tilsluttet. Reglene er utformet i samsvar med lov om legemidler av 12. april 1992 nr 132 («Legemiddeloven»), forskrift om legemidler av 18. desember 2009 nr. 1839 («Legemiddelforskriften») og Rådetsdirektiv 2001/83 EF («Legemiddeldirektivet»). Novo Nordisk forutsetter at Rådet og Ankenemnden vurderer partenes påstander i tråd med både LMIs bransjeregler og de gjeldende lover og forskrifter som danner grunnlag for bransjereglene. Dette er særlig relevant i vurderinger der LMIs bransjeregler ikke inneholder detaljerte og konkrete føringer.»

Ankenemnden er enig i disse synspunktene. Rådet og Ankenemnden kan ikke direkte anvende det offentligrettslige regelverket ved å sanksjonere brudd på Legemiddeloven med forskrifter uavhengig av det som følger av bransjens egne Regler for vurdering av legemiddelinformasjon. Samtidig er det slik at den offentligrettslige bakgrunnsretten vil være en vesentlig rettskildefaktor ved tolkingen og utfyllingen av bransjens regler. Som følge av tilblivelseshistorien kan det oppstille en presumsjon for harmoni mellom det offentligrettslige og det privatrettslige regelverket. Denne presumsjonen får betydning i ulike retninger. Det må for det første foreligge gode grunner for å tolke det privatrettslige regelverket mer restriktivt enn det offentligrettslige så sant dette på en klar og spesifikk måte må oppfattes slik at reklamen er tillatt. Og motsatt – skulle det offentligrettslige regelverket entydig slå fast at reklamen ikke er tillatt, foreligger det for det annet en tungtveiende grunn for at dette også må være tilfelle ved anvendelsen av bransjens regler. Og endelig for det tredje – skulle bransjens regler ikke gi et entydig svar på om reklamen i strid med regelverket, foreligger det et tungtveiende grunnlag for å følge den løsning som den offentligrettslige bakgrunnsretten måtte gi anvisning på.

Med dette som et generelt grunnlag vil Ankenemnden i det følgende gå over til å vurdere de enkelte klagepunktene som er omfattet av anken. Innledningsvis gjengis Rådets vurdering og den ankende parts anførsler til klagepunktene. Ankenemndens vurdering følger deretter.

Klagepunkt 1: Påstanden «*NYE DATA: head-2-head, farmakodynamisk overkrysningsstudie, insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)*» er markedsføring utenfor godkjent SPC.

Rådet vurderte dette klagepunktet slik:

«LMIs bransjeregler punkt 4.2 «Godkjent Preparatomtale» fastsetter at:

Reklamen må samsvare med de opplysningene som er angitt i godkjent Preparatomtale, samt gjeldende regelverk for refusjon.

Det er ikke tillatt å bruke utsagn i Reklame for et Legemiddel som er i uoverensstemmelse med opplysningene i SPC.

Det er tillatt å benytte utsagn som ikke inngår i SPC eller er utledet fra SPC dersom disse utsagn supplerer opplysningene i godkjent SPC ved at de:

- a. bekrefter eller presiserer disse opplysningene*
- b. er forenlige med SPC*
- c. ikke forvrenger eller forvansker opplysningene i godkjent SPC*

Bestemmelsen slår fast at all reklame må samsvare med godkjent preparatomtale, SPC. Dette vilkåret skal sikre at all informasjon som gis i legemiddelreklame skal samsvare med den myndighetsgodkjente informasjon som er en del av dokumentasjonen for et legemiddels markedsføringstillatelse.

Det er uttrykkelig forbudt å bruke utsagn som er «i uoverensstemmelse» med opplysningene i SPC, jf. andre avsnitt. Det er imidlertid ikke et krav at alle påstander gjenfinnes ordrett i SPC. Det er tillatt å benytte utsagn som «supplerer» SPC, fortsatt under forutsetning av de ikke er i uoverensstemmelse med SPC og for øvrig at vilkårene i tredje avsnitt a, b og c er oppfylt.

Påstanden «*NYE DATA: head-2-head, farmakodynamisk overkrysningsstudie, insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)*» gjenfinnes ikke i SPC.

Det relevante spørsmålet er derfor om utsagnet bekrefter eller presiserer opplysningene i SPC, er forenlig med SPC og ikke forvrenger eller forvansker opplysningene i godkjent SPC.

Reklamen benytter data fra en studie som sammenligner Tresiba og insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo). I SPC for Tresiba finnes ikke omtale av sammenligninger mellom Tresiba og Toujeo. Tresiba SPC sammenligner Tresiba med insulin glargin 100 enheter/ml (Lantus).

Det er helt på det rene at Toujeo og Lantus er to ulike legemidler med hver sin markedsføringstillatelse. Produktene er ikke bioekvivalente.

Slik Rådet forstår Novo Nordisk, gjøres det gjeldende at det at Lantus og Toujeo er ulike produkter, ikke er av avgjørende betydning. Det som bør være avgjørende er at det er samme virkestoff og at studien som sammenligner Tresiba og insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo) etter bekrefter studien som sammenligner Tresiba og Lantus.

Etter Rådets vurdering vil det ikke være å bekrefte eller presisere opplysninger i SPC å vise til en ny studie som sammenligner det legemiddel det reklameres for med et legemiddel som ikke er omtalt i SPC. Det kan ikke være av betydning om det legemiddel det sammenlignes med, ligner på eller har likheter med et tredje legemiddel som faktisk omtales i SPC. Vurderingen av at det er to ulike legemidler med hver sin markedsføringstillatelse er foretatt av legemiddelmyndighetene. Det kan da ikke være opp til private aktører, eller til Rådet, å vurdere om to ulike legemidler likevel er «like nok» til at det kan refereres utenfor SPC. Dette ville være å sette helt grunnleggende legemiddelregulatoriske hensyn til side.

Rådets konklusjon er at påstanden «*NYE DATA: head-2-head, farmakodynamisk overkrysningsstudie, insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)*» ikke er utformet i samsvar med LMIs bransjeregler punkt 4.2 «Godkjent Preparatomtale.»

Novo Nordisk har i anken anført følgende:

«LMIs bransjeregler punkt 4.2 «Godkjent Preparatomtale» bestemmer:

Reklamen må samsvare med de opplysningene som er angitt i godkjent Preparatomtale, samt gjeldende regelverk for refusjon. Det er ikke tillatt å bruke utsagn i Reklame for et Legemiddel som er i uoverensstemmelse med opplysningene i SPC. Det er tillatt å benytte utsagn som ikke inngår i SPC eller er utledet fra SPC dersom disse utsagn supplerer opplysningene i godkjent SPC ved at de:

- a. bekrefter eller presiserer disse opplysningene
- b. er forenlige med SPC
- c. ikke forvrenger eller forvansker opplysningene i godkjent SPC

I veiledningen til punkt 4.2 i LMIs bransjeregler er angitt:

All Reklame skal samsvare med godkjent Preparatomtale, SPC. Som et generelt prinsipp bør en konservativ tolkning av SPC legges til grunn i all Reklame. Ettersom SPC ofte inneholder informasjon som ikke er absolutt begrensende vil det ofte være en skjønnsmessig vurdering som ligger til grunn når man skal avgjøres om den aktuelle Reklamen er i samsvar med

SPC. Som hovedregel vil det være i samsvar med SPC å gjengi resultater fra studier som er

beskrevet i SPC² kapittel 5.1 (farmakodymaniske egenskaper), samt supplerende studier (inkludert studier fra klinisk praksis, fase 4 studier, som f.eks. ikke intervensjonsstudier/

registerstudier) der primærresultatene/konklusjonen samsvarer med SPC. Det må ved presentasjon av slike supplerende studier fremgå med tydelighet hvilken pasientpopulasjon og hvilket studiedesign som presenteres. Det må også opplyses om eventuell annen informasjon

som er nødvendig for å forstå resultatene. Det vil som regel ikke være i samsvar med

SPC å :

- Presentere resultater fra studier som i hovedsak er gjort på en populasjon utenfor godkjent indikasjon
- Introdusere nye doseringer, styrker eller formuleringer som ikke finnes i SPC
- Introdusere helt nye effektparametre som ikke finnes eller kan utledes fra SPC

Den innklagede reklamen baserer seg det vitenskapelige arbeidet, Heise 2017¹. Tabellen under sammenlikner Heise 2017¹ med de avsnitt av Tresiba SPCet² som trekkes frem som vesentlige i bransjereglens veiledning til pkt 4.2:

Tresiba SPC ²	Heise 2017 ¹	Heise 2017 ¹ samsvar med SPC
<u>Indikasjon (avsnitt 4.1):</u> Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år	<u>Studiepopulasjon:</u> pasienter med type 1-diabetes	<input checked="" type="checkbox"/>
<u>Dosering (avsnitt 4.2.):</u> Tresiba er et basalinsulin til subkutan administrering 1 gang daglig når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag <u>Formuleringer (avsnitt 2):</u> insulin degludec 100 enheter/ml og insulin degludec 200 enheter/ml	<u>Dosering i studien:</u> Administrering 1 gang daglig <u>Formulering i studien:</u> Insulin degludec 200 enheter/ml	<input checked="" type="checkbox"/>

<u>Effektparametre (avsnitt 5.1):</u> Glukosenedsettende effekt av Tresiba i løpet av en 24-timers periode og den glukosenedsettende virkningen av Tresiba fra dag til dag, dvs. dag-til-dag variasjon	<u>Effektparametre i studien:</u> Dag til dag variabilitet i glukosesenkende effekt av Tresiba i en 24 timers periode og fra dag til dag	<input checked="" type="checkbox"/>
<u>Farmakologiske egenskaper (avsnitt 5.1):</u> Tresiba er et basalinsulin som danner oppløselige multi-heksamerer ved subkutan injeksjon. Dette resulterer i dannelsen av et depot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen, noe som gir en flat og stabil glukosenedsettende effekt av Tresiba	<u>Resultatet i studien:</u> <i>"IDeg (Tresiba) has lower day-to-day and within-day variability... and a more stable glucose-lowering effect"</i>	<input checked="" type="checkbox"/>

Novo Nordisk mener at vitenskapelige arbeider i form av supplerende studier på Tresiba som er ikke er utformet i strid med veiledningen i bransjereglene og der resultatene samsvarer med SPCet, kan gjengis i reklame.

Heise 2017¹ er et vitenskapelig arbeid i samsvar med bransjereglene punkt 8.9 som angir at gyldige referanser i Reklame er SPC eller vitenskapelige arbeider som er tilgjengelig for mottakeren av Reklamen som f.eks. fagtidsskrifter, oppslagsbøker og publiserte kongressreferater.

Reklamen omtaler en sammenlikning mellom Tresiba og Toujeo. Indikasjonen for Toujeo (insulin glargin 300 ml/enheter) er i følge Toujeo SPC³ avsnitt 4.2: Behandling av diabetes mellitus hos voksne. Det vitenskapelige arbeidet som er gjengitt i reklamen er utført på en populasjon innenfor Toujeos indikasjon.

Basert på det ovenstående mener Novo Nordisk at påstanden i reklamen «*NYE DATA: head-2-head, farmakodynamisk overkrysningsstudie, insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)*» samsvarer med og supplerer godkjent Tresiba SPC² uten å være i uoverenstemmelse med opplysningene i SPCet. Dette er ikke i strid med LMIs bransjeregler.

Novo Nordisk anser det som hensiktsmessig å belyse saken ytterligere med øvrige forskrifter og regler gjeldende for legemiddelreklame og som danner grunnlaget for LMIs bransjeregler. Dette for å klargjøre hvilke grenser som gjelder for informasjon som ikke er direkte hentet fra preparatomtalen, men som heller ikke er i uoverensstemmelse med preparatomtalen. EU domstolen har tatt nærmere stilling til spørsmålet i sak C-249/09 som er referert nedenfor.

Legemiddelforskriften § 13-3 angir at reklame skal samsvare med preparatomtalen og § 13-7 om krav til ytterligere vitenskapelig dokumentasjon utover opplistet basisdokumentasjon fra preparatomtalen er gitt på bakgrunn av harmoniserte EU-regler nedfelt i direktiv 2001/83 (legemiddeldirektivet). Nasjonalstatene kan ikke praktisere bestemmelser som er i motstrid til det EU-harmoniserte regelverket. Legemiddelforskriften, og også LMIs bransjeregler samt veiledning til denne må derfor formodes å samsvare med legemiddeldirektivet og rettspraksis fra EU-domstolen om forståelsen av direktivets bestemmelser, jfr. også veiledningen til LMIs bransjeregler s. 3.

Legemiddeldirektivet inneholder for det første en bestemmelse om at legemiddelreklame ikke må inneholde opplysninger som er i strid med det som fremkommer av preparatomtalen. Dette fremkommer av artikkel 87 nr. 2 slik:

"Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de opplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaper"

Den angjeldende reklamen for Tresiba (insulin degludec) inneholder ingen opplysninger som avviker fra det som fremkommer i preparatomtalen vedrørende Tresibas egenskaper. Reklamen fremholder de samme farmakodynamiske egenskaper som er omtalt i preparatomtalen pkt. 5.1 både hva gjelder jevn fordeling av den glukosenedsettende effekten gjennom dagen, samt dag-til-dag variasjon i glukosesenkende effekt.

Artikkel 87 nr. 2 gjenfinnes i legemiddelforskriftens § 13-3, så vel som i bransjereguleringene pkt. 4.2 første og annet avsnitt, der det presiseres at det ikke er tillatt å bruke utsagn som er i uoverensstemmelse med preparatomtalen. Reklamen er således i samsvar med denne delen av regelverket.

Spørsmålet er dernest hvilke grenser som gjelder for informasjon som ikke er direkte hentet fra preparatomtalen, men som heller ikke er i uoverensstemmelse med denne. Dette er regulert i legemiddelforskriften § 13-7, som igjen må forstås på bakgrunn av legemiddeldirektivet artikkel 91 og 92.

Legemiddeldirektivet artikkel 91 angir krav til hva reklamen skal inneholde, nemlig relevante opplysninger som er forenlige med preparatomtalen. I den norske forskriften § 13-7 er dette gjennomført ved at det som anses som relevant er opplistet i bestemmelsens annet ledd. Dernest angir artikkel 92 at legemiddelreklamen som et minimum skal inneholde slike relevante opplysninger, men den kan altså også inneholde ytterligere informasjon. Hva det kan være, er omtalt i artikkelens andre og tredje ledd slik:

"2. Alle opplysningerne i det i stk. 1 nævnte materiale skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske værdi

3. Citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medicinske tidsskrifter eller videnskabelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede oplysningsmateriale, skal gives loyalt, og den nøjagtige kilde skal oplyses."

I reklame er det således adgang til å supplere legemiddelinformasjon med nye studier omtalt i vitenskapelige tidsskrifter, altså informasjon utover det som fremkommer i SPC, såfremt opplysningene tilfredsstiller vilkårene med henblikk på blant annet at det er aktuelle studier, og at de er gjengitt i samsvar med dokumentasjonen det henvises til.

Dette er også fastslått i rettspraksis fra EU domstolen i sak C-249/09. Dom av 5. mai 2011 gjaldt for så vidt også et insulinpreparat markedsført av Novo Nordisk, og der reklamen inneholdt påstander knyttet til andel av pasienter som ikke opplevde vektforandringer og også andelen pasienter som kun hadde én daglig insulininnsprøytning, uten at dette var utledbart fra preparatomtalen, se dommens premiss 14 og 15.

EU-domstolen var blitt forelagt spørsmålet om legemiddeldirektivet "udelukkende forbyder fremsættelse af udsagn i en reklame for et lægemiddel, som er i uoverensstemmelse med de opplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber, eller om det også kræves, at samtlige udsagn i en reklame for et lægemiddel skal indgå i resuméet af produktets egenskaber eller skal kunne udledes af oplysningerne i resuméet". EU-domstolen fremhevet de bærende hensynene bak direktivet, herunder også at helsepersonell skal ha adgang til nøytrale og objektive opplysninger om de legemidler som tilbys. Dernest poengterte EU-domstolen at artikkel 87 etter sin ordlyd forbyr

reklame som er "i uoverensstemmelse med de opplysninger" som er inntatt i preparatomtalen, og videre slik:

"42 Særligt kan enkeltheder i en reklame for et lægemiddel bl.a. **aldrig antyde terapeutiske indikationer, farmakologiske egenskaber eller andre egenskaber, som modsiger resuméet af produktets egenskaber** (Novo Nordisk uthevelse), som er godkendt af den kompetente myndighed i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen for lægemidlet.

43 Det bemærkes imidlertid, at EU-lovgiver ikke har foreskrevet i artikel 87, stk. 2, i direktiv 2001/83, at alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal være identiske med de opplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber. **Denne bestemmelse kræver kun, at nævnte enkeltheder skal stemme overens med dette resumé**" (Novo Nordisk uthevelse)

I den innklagede reklamen er alle de nevnte "enkeltheder", slik tidligere redegjort for, i overensstemmelse med Tresiba SPCet². SPCet² inneholder følgende beskrivelse av Tresiba: *en flat og stabil glukosenedsettende effekt*. Resultatene som blir presentert i den innklagede reklamen samsvarer med dette.

Videre fremholdt EU-domstolen at artikkel 87 må ses i sammenheng med artikkel 91 og 92. I premiss 49 vises det igjen til formålet knyttet til å gi informasjon til helsepersonell, og at reklame til helsepersonell derfor kan inneholde opplysninger som bekrefter eller presiserer de opplysningene som fremkommer i preparatomtalen. Videre besvares deretter det stilte spørsmålet slik i premiss 50 og 51:

"50. Med andre ord må sådanne opplysninger dels ikke være vildledende, og de skal fremme den rasjonelle bruk av lægemidlet ved at presentere det objektivt og uten at overdrive dets egenskaber, dels skal de være nøyaktige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkelig utførlige til, at mottageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske verdi. Endelig skal citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medisinske tidsskrifter eller videnskabelige værker, være tydelig identifisert, og kilderne skal være nøyaktig angivet, således at sunhedspersonen er informert om dem og kan kontrollere dem.

51 Det følger av det anførte, at det andet spørgsmål skal besvares med, at artikkel 87, stk. 2, i direktiv 2001/83 skal fortolkes således, at denne bestemmelse forbyder fremsættelse af udsagn i en reklame for et lægemiddel, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, som er i uoverensstemmelse med de opplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber, men at den ikke kræver, at samtlige udsagn i denne reklame skal indgå i nævnte resumé eller skal kunne udledes af dette. En sådan reklame kan indeholde udsagn, som supplerer de opplysninger, der er omhandlet i direktivets artikkel 11, på betingelse af, at disse udsagn:

– bekræfter eller præciserer – og er forenelige med – nævnte opplysninger uden at forvanske dem, og

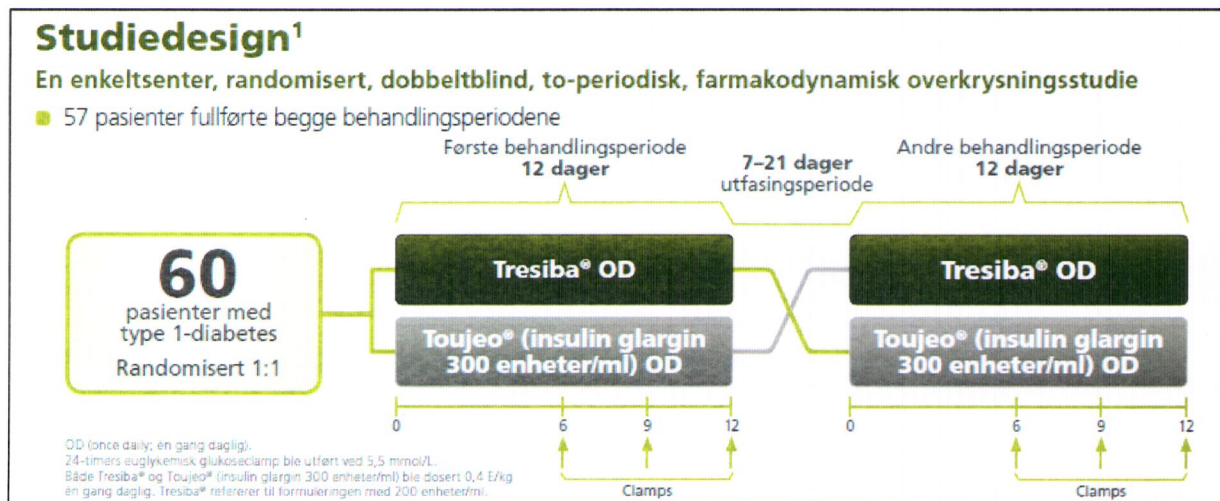
– opfylder kravene i dette direktivs artikkel 87, stk. 3, og artikkel 92, stk. 2 og 3."

Spørsmålet er om 1) reklamen inneholder produktinformasjon om Tresiba (insulin degludec) som ikke stemmer overens med produktinformasjonen inntatt i preparatomtalen, hvilket reklamen ikke gjør og 2) om supplerende informasjon er nøyaktig, aktuell, kontrollerbar og tilstrekkelig utførlig for

at mottaker kan danne seg en personlig mening om legemidlets terapeutiske verdi, og videre om studien det vises til er gjengitt lojalt med nøyaktig kilde.

I den innklagede reklamen er den supplerende informasjonen nøyaktig, aktuell, kontrollerbar og tilstrekkelig utførlig for at mottaker kan danne seg en personlig mening om legemiddelets terapeutiske verdi. Mottaker av reklamen er helsepersonell i stand til å tolke resultatene og gjøre seg opp sin egen mening om hvilken betydning resultatene kan ha for klinisk praksis. Basert på den grundige fremstillingen i reklamen av det vitenskapelige arbeidet Heise 2017¹, inkludert studiedesign og sikkerhetsinformasjon, vil mottakeren være i stand til å gjøre seg opp sin egen personlige mening om legemiddelet Tresibas terapeutiske verdi.

Det fremgår tydelig hvilken pasientpopulasjon og hvilket studiedesign som presenteres – se utklipp under.



Videre presenteres relevant sikkerhetsinformasjon fra det vitenskapelige arbeidet på en balansert og nyansert måte godt synlig i reklamen:

Sikkerhetsinformasjon fra studien¹:

- Begge behandlingsarmene var godt tolerert. Hyppigheten av bivirkninger var lik mellom insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) (22,0%) og insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) (22,4%). Ingen alvorlige bivirkninger inntraff i noen av gruppene.
- Forekomsten av hypoglykemi med insulindose på 0,4 E/kg (dvs ikke individuelt tilpasset) var høyere for insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba®) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) (35,6% vs 25,9% av pasientene), noe som kan skyldes at insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo®) er mindre potent.
- Ingen tilfeller av alvorlig hypoglykemi ble rapportert.

Det vil også være tilfelle om preparatomtalen kun tilkjenner egenskaper ved Tresiba, uten at noen sammenlikninger var inntatt, at legemiddelreklamen kunne inneholdt sammenlikning med et annet produkt så lenge i) produktinformasjonen om Tresiba vedrørende f.eks. indikasjon, styrke, virkningsmekanisme eller farmakodynamiske effekter ikke fravikes og 2) den sammenliknende studien det vises til der disse produkttegenskapene er holdt opp mot et annet produkt er gjengitt lojalt og med nøyaktig angivelse av kilde. Det forhold at det allerede i preparatomtalen omtales én sammenliknende studie med insulin glargin i én fortyning (Heise 2012⁴) kan dermed ikke sette noen begrensninger for Novo Nordisk sin adgang til å referere en mer aktuell studie som bekrefter Tresibas egenskaper slik de fremkommer i SPCet².

På tidspunkt for gjennomføringen av studien Heise 2012⁴, vedrørende insulin glargin 100 enheter / ml, var dette den versjonen av insulin glargin som var tilgjengelig. Det var derfor den gangen relevant og komplett å gjøre en slik sammenlikning. Når sanofi-aventis deretter bringer det samme virkestoffet (insulin glargin) på markedet, i en høyere konsentrasjon, er det relevant å gjøre den samme sammenlikningen overfor denne varianten. Den gjennomførte studien viser at resultatene ved en slik sammenlikning med insulin glargin 300 enheter per ml for diabetes type 1-pasienter er tilnærmet sammenfallende som de resultatene som fremkom ved den tidligere sammenlikningen med insulin glargin 100 enheter per ml. Den nye sammenlikningen tilfredsstiller derfor bedre legemiddeldirektivets artikkel 92 annet ledd krav til at opplysningene i reklamen skal være "aktuelle" – eller "up-to-date" slik det fremkommer i den engelske versjonen av legemiddeldirektivet. Dette er i tråd med bransjereglene punkt 8.4: «*Reklamen skal baseres på en ferskest mulig evaluering av vitenskapelig materiell og klart reflektere dette materiellet.*»

All den tid virkestoffet som er sammenliknet i preparatomtalen nå er i terapeutisk bruk i en høyere konsentrasjon, ville det etter omstendighetene kunne være villedende å reklamere med resultatene fra den tidligere sammenliknende studien med det eldre, konkurrerende produktet. Som det fremkommer av veiledningen fra rådets sekretariat til bransjereglene 2017 s. 26 skal sammenliknende reklame for legemidler forholde seg til de harmoniserte EU-reglene om sammenliknende reklame, inntatt i forskrift om sammenliknende reklame av 19. desember 2000 nr. 1653. Det innebærer at reklamen må ikke være villedende, samt at den må sammenligne objektivt én eller flere egenskaper som er konkrete, relevante, dokumenterbare og representative, jfr. forskriftens § 3.

En sammenliknende reklame basert på en eldre sammenliknende studie av en mindre aktuell versjon av produktet ville også være i samsvar med preparatomtalen, men ville likevel kunne være utfordrende i forhold kravene som stilles til sammenliknende reklame.

Novo Nordisk mener at den innklagede reklamen er i tråd med Legemiddelforskriften, Legemiddeldirektivet og rettspraksis i EU domstolen for hvilke grenser som gjelder for informasjon som ikke er direkte hentet fra preparatomtalen, og som heller ikke er i uoverensstemmelse med denne.

Dette konkrete klagepunktet har også blitt vurdert av Den Etske Nævn for Legemiddelindustrien (ENLI) i en nylig dansk sak der sanofi-aventis innklaget Novo Nordisk for brudd på Reklamekodekset basert på to reklamer for Tresiba. Disse danske reklamene presenterer resultatene fra det samme vitenskapelige arbeidet som ligger til grunn for den innklagede reklamen i sak R0217 til LMIs Råd for Legemiddelinformasjon, Heise 2017¹. Det er samme versjon av Tresiba SPCet² som var gyldig på tidspunktet for markedsføring som er aktuelt i sak R0217 (datert 28.04.2017). sanofi-aventis fikk delvis medhold i klagesaken. Det som er relevant for denne saken er klagepunkt 1 i saken, hvorvidt reklamen var i overensstemmelse med produktresuméet og avgjørelse lyder:

«Det vurderes, at reklamen er i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé, idet der er tale om sammenligning af Toujeo og Tresiba inden for de to produkters godkendte indikationer. Det vurderes dermed ikke, at reklamen strider mod produktresuméets indhold.»

Begge de innklagede danske reklamene er vedlagt (vedlegg 2 og 3) samt avgjørelsen fra ENLI i sin helhet (vedlegg 4). Øvrige elementer i den danske saken er ikke sammenfallende med den norske klagesaken.»

Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Saken gjelder en reklame der de farmakodynamiske egenskapene til legemidlene Tresiba og Toujeo blir sammenlignet. Bransjens regler for sammenlignende reklame inneholder flere regler som må overholdes for at sammenlignende reklamen skal være tillatt. Den sammenlignende reklamen må for det første være fremstilt på en balansert, rettferdig og objektiv måte (punkt 8.12). Sammenligningen må for det annet være basert på gyldige referanser (punkt 8.9). Den sammenlignende reklamen må for det tredje samsvare med de opplysninger som er angitt i godkjent omtale av preparatet (punkt 4.2).

Det aktuelle klagepunktet reiser et prinsipielt spørsmål om hvordan samsvarsregelen skal forstås. Dette spørsmålet har EU-domstolen uttalt seg om i dom 5. mai 2011 (C-249/09). Uttalelsen gikk ut på at det ikke kunne kreves at samtlige utsagn i reklamen skulle være omfattet eller kunne utledes av den aktuelle SPC. Supplerende utsagn til de opplysninger som direkte fremgår av SPC må anses tillatt, så sant utsagnene bekrefter eller presiserer og er forenlige med opplysninger som fremgår av SPC'et uten å forvanske disse. Det er denne forståelsen som har kommet til uttrykk i bransjereglens punkt 4.2 om godkjent preparatomtale.

Tilsvarende forståelse har også kommet til uttrykk i en uttalelse om Legemiddelforskriften fra Statens legemiddelverk som ble publisert 29. juni 2016. I denne uttalelsen ble det slått fast at samsvarsregelen også gjaldt for sammenlignende og at dette innebar at *«ytterligere dokumentasjon av legemidlets egenskaper kun kan skje med henvisning til vitenskapelige studier som supplerer det som allerede står i SPC»*.

I denne saken er det på det rene at opplysningene om Toujeos farmakodynamiske egenskaper sammenlignet med Tresibas ikke er omfattet eller kan utledes av Tresibas SPC. På den annen side er det heller ikke slik at opplysningene i den sammenlignende reklamen er stridende med noen av de opplysninger som fremkommer av SPC'et. Det avgjørende spørsmålet blir derfor om den aktuelle sammenligningen kan anses som en tillatt supplerer.

Rådet har i sitt vedtak besvart dette spørsmålet benektende og lagt avgjørende vekt på at det i reklamen er vist *«til en ny studie som sammenligner det legemiddel det reklameres for med et legemiddel som ikke er omtalt i SPC»*. Etter Nemndens syn vil det være å gå for langt å kreve at en etterfølgende sammenlignende reklame er betinget at det produkt det blir sammenlignet med, allerede skal være omtalt i SPC. Nemnden kan ikke se at et slikt krav kan utledes av det regelverket det er redegjort for i det foregående. Heller ikke kan Nemnden se at en så restriktiv regel har støtte i praksis. Så langt Nemnden kjenner til, har sammenlignende reklame av legemidler i praksis i flere tilfelle blitt godkjent uten at det legemiddel det sammenlignes har vært omtalt i SPC. I praksis har dette ofte – slik situasjonen også er i denne saken – vært en konsekvens av at det produkt det sammenlignes med ikke var i markedet på

tidspunktet for SPC. Nemnden peker også på at det å oppstille et så restriktivt krav, ville kunne få uheldige praktiske konsekvenser for hvordan produsentene velger å utforme sine SPC. Nemnden kan heller ikke se at regelverket og underliggende regulatoriske hensyn skulle tilsi at en sammenligning slik det her er snakk om, måtte baseres på et endringstillegg av SPC.

Det avgjørende må – i tråd med det som kan utledes av uttalelsen fra EU-domstolen og ordlyden i punkt 4.2 – være om den etterfølgende sammenligningen kan anses som en relevant og naturlig supplerings av de opplysningene som fremkommer i det aktuelle SPC. I dette tilfellet er det på det rene at SPC inneholder farmakodynamiske opplysninger og at de produkter som sammenlignes med har identiske virkestoffer og indikasjonsområder. Etter Nemndens syn må dette være avgjørende for at den aktuelle reklamen i prinsippet må tillates som en supplerings. Nemnden har funnet støtte for sin konklusjon i den avgjørelsen den ankende part har vist til fra den danske etisk nævn fra 7. november 2017. Nemnden understreker at konklusjonen ikke nødvendigvis innebærer at reklamen i sitt innhold overholder kravene til balanse, objektivitet, rettferdighet og gyldige referanser.

Nemnden legger til at den ikke kan se at har noen betydning at det aktuelle SPC inneholder en sammenligning til et tredje produkt (Lantus). Dette kan i seg selv ikke ekskludere muligheten for å foreta en sammenligning av et annet produkt basert på etterfølgende vitenskapelige studier. Snarere vil dette forholdet styrke den etterfølgende sammenlignende reklamens karakter av en naturlig supplerings på bakgrunn av nye produkter og vitenskapelige undersøkelser.

Nemnden gir på dette punkt den ankende part medhold.

Klagepunkt 2: Søylediagrammet i annonsen er hentet fra referanse 1, mens innhold i teksten som er plassert i en boks i diagramboksen er hentet fra referanse 2. Dette er villedende, og i strid med reglene om sammenlignende reklame

Rådet vurderte dette klagepunktet slik:

«Søylediagrammet er hentet fra referanse 1. Referanse 1 sammenligner insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo).

Teksten som er plassert i boksen i diagramboksen er hentet fra referanse 2 som sammenligner insulin degludec 100 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 100 enheter/ml (Lantus).

Det er et grunnleggende krav at legemiddelreklame skal gi et balansert og korrekt bilde av et legemiddels medisinske verdi i samsvar med SPC, jf. bl.a. LMIs bransjeregler 8.1, 8.4 og 4.2. Reklamen skal ikke være villedende.

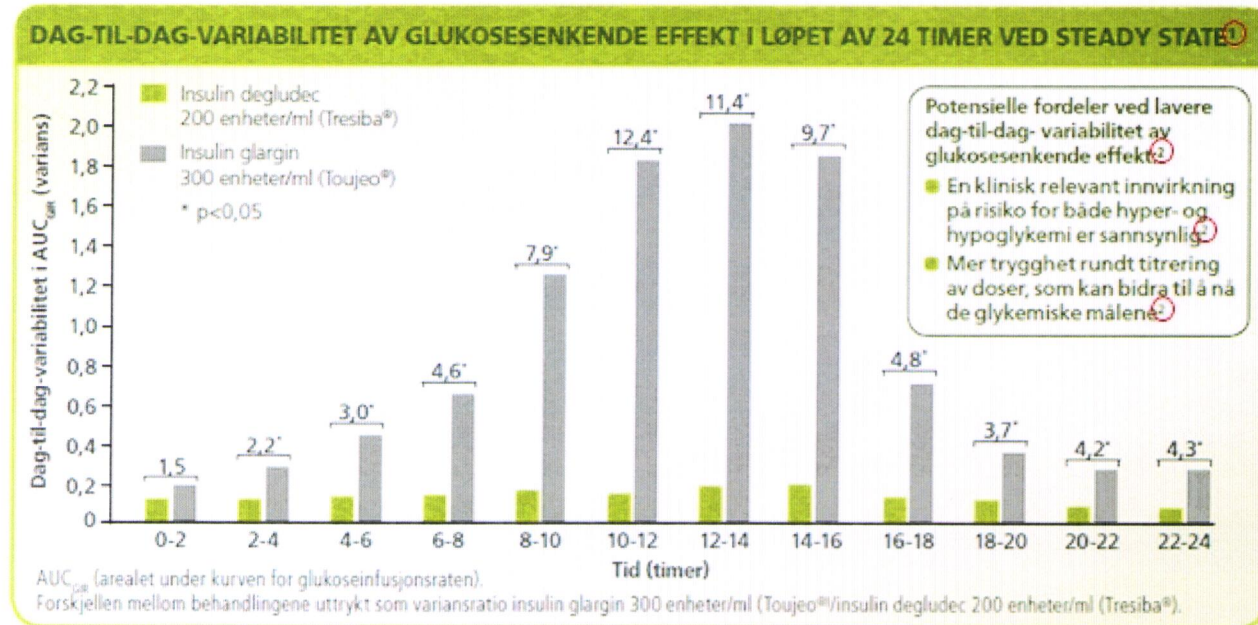
I søylediagrammet vises resultater mellom to produkter (insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo)) som ikke samsvarer med de to produktene det refereres til i teksten i boksen (insulin degludec 100 enheter/ml (Tresiba) vs insulin glargin 100 enheter/ml (Lantus)).

Rådet er ikke enig i at dette er godt tydeliggjort for den alminnelig leser.

Rådets konklusjon er at referansebruken er villedende. Referansebruken er dessuten i strid med SPC, jf. klagepunkt 1.»

Novo Nordisk har i anken anført følgende:

«Under er et utklipp av den aktuelle figuren der referanseangivelsene er ringet inn (rødt) i etterkant. Novo Nordisk fastholder at den alminnelige leser tydelig vil se at det er angitt forskjellige referanser for hver av påstandene. Den alminnelige leser må i denne konteksten være helsepersonell med forutsetninger for å tolke resultater fra vitenskapelige arbeider og forholde seg til alminnelig referansebruk.



Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Det er riktig som fremhevet av den ankende part, at referansene til de to vitenskapelige arbeidene som figuren bygger på, er angitt i reklamen. Det fremkommer for den oppmerksomme leser at søylediagrammet er basert på referanse 1, mens utsagnene i den innrammede firkant-rubrikken er basert på referanse 2.

Nemnden er likevel blitt stående ved at bruken av referanser her er egnet til å villed. Dels er det slik at illustrasjonen visuelt kan gi inntrykk av at det er en sammenheng mellom de to referansene som det ikke er dekning for. Søylediagrammet er basert på en sammenligning mellom Tresiba og Toujeo, mens utsagnene i firkant-rubrikken fremkommer i studien som sammenligner Tresiba og Lantus. Dels er det slik at utsagnene i firkant-rubrikken kan etterlate et inntrykk av kliniske fordeler ved bruken av Tresiba sammenlignet med Toujeo i en grad som ikke kan understøttes av den referansen det vises til.

Nemndens konklusjon blir derfor at anken på dette punkt skal forkastes.

Klagepunkt 4: Påstanden «Mer trygghet rundt titrering av dose, som kan bidra til å nå de glykemiske målene» fra referanse 2 er ikke gjengitt korrekt i henhold til originalartikkelen.

Rådet vurderte dette klagepunktet slik:

“I referanse 2 sin «Introduction» heter det ”*Consequently, an insulin with a more predictable glucose-lowering effect should provide greater confidence in safely adjusting doses, and thereby be more effective in achieving recommended glycaemic targets.*”

Dette innledende utsagnet er en generell betraktning som ikke er knyttet til Tresiba spesielt.

I reklamen fremstilles utsagnet som en konklusjon, og det benyttes som et effektbudskap knyttet til Tresiba. Det er det ikke grunnlag for.

Rådets konklusjon er at slik påstanden fremstår mangler vitenskapelig dekning.»

Novo Nordisk har i anken anført følgende:

«Novo Nordisk bestrider at utsagnet fremstilles som en konklusjon i reklamen og benyttes som et effektbudskap knyttet til Tresiba. Utsagnet er innrammet slik figuren over viser og overskriften er: «Potensielle fordeler ved lavere dag-til-dag variabilitet av glukosesenkende effekt». Novo Nordisk mener at utsagnet hentet fra introduksjonen til det vitenskapelige arbeidet Heise 2012⁴ er gjengitt korrekt og satt i en forklarende kontekst som samstemmer med utsagnets intensjon i artikkelen. Forfatterens formulering er: “*Consequently, an insulin with a more predictable glucose-lowering effect should provide greater confidence in safely adjusting doses, and thereby be more effective in achieving recommended glycaemic targets.*”

Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Nemnden er enig med Rådet i at referanse 2 ikke understøtter en konklusjon om kliniske fordeler ved bruken av Tresiba til sammenligning med Toujeo. Utsagnet det er vist til er en generell betraktning som ikke er spesifikt knyttet til Tresiba.

Nemndens konklusjon blir derfor at anken på dette punkt skal forkastes.

Klagepunkt 5: Påstanden «Insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) har lavere dag-til-dag-variabilitet og variabilitet gjennom dagen enn insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo) og en mer stabil glukosesenkende effekt, noe som kan lette titrering og tillate bedre glykemisk kontroll med en redusert risiko for hypoglykemi» fra referanse 1 er ikke nøyaktig, balansert eller tilstrekkelig komplett.

Rådet vurderte dette klagepunktet slik:

«Legemiddelreklame skal være balansert og gi et korrekt inntrykk av et legemiddels medisinske verdi. Slik påstanden fremstår fremkommer det ikke klart at resultatet er hentet fra en clamp-studie. Referansebruken er dessuten i strid med SPC, jf klagepunkt 1.»

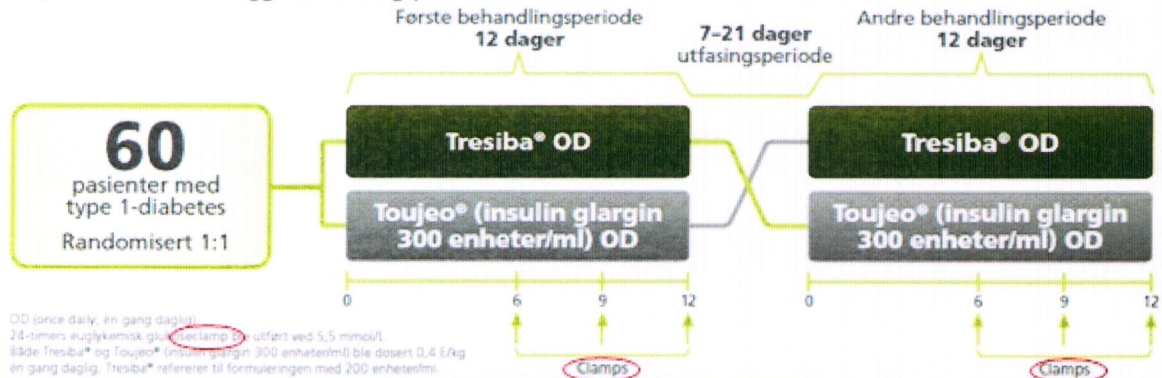
Novo Nordisk har i anken anført følgende:

«Rådet bemerker at legemiddelreklame skal være balansert og gi et korrekt inntrykk av et legemiddels medisinske verdi. «*Slik påstanden fremstår, fremkommer det ikke klart at resultatet er hentet fra en clamp-studie.*» Novo Nordisk mener at reklamen må sees i sin helhet og at de innklagede punktene dermed ikke kan tas ut av kontekst. Det er ettertrykkelig angitt i reklamen at det vitenskapelige arbeidet som ligger til grunn for reklamen er en PK/PD studie eller en såkalt clamp-studie – også synliggjort tre ganger i beskrivelsen av studiedesignet.

Studiedesign¹

En enkeltcenter, randomisert, dobbeltblind, to-periodisk, farmakodynamisk overkrysningsstudie

- 57 pasienter fullførte begge behandlingsperiodene



Utsagnet i seg selv referer til dag-til-dag variabilitet og variabilitet gjennom dagen som er to effektparametre som kun kan studeres i en clamp-studie.

Novo Nordisk har gjengitt utsagnet direkte oversatt fra det vitenskapelige arbeidets konklusjon: "IDeg has lower day-to-day and within-day variability than IGlargin-U300 and a more stable glucose-lowering effect, which might facilitate titration and enable tighter glycaemic control with a reduced risk of hypoglycaemia."

Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Utsagnet som er dekket av dette klagepunktet, er en direkte oversettelse av konklusjonen i det vitenskapelige arbeidet det er vist til i referanse 1.

Konklusjonen knytter seg til to effektparametre for variabilitet som etter sin art bare kan studeres i en clamp-studie. Det fremkommer flere steder i reklamen at den er basert på en farmakodynamisk overkrysningsstudie.

I motsetning til Rådet mener Nemnden at det fremkommer klart at resultatene og konklusjonene er hentet fra en clamp-studie. Nemnden tar på dette anken til følge.

Klagepunkt 6: Annonens grafiske design er med på å gi et inntrykk av at referanse 1 viser at insulin degludec 200 enheter/ml (Tresiba) har overlegne kliniske egenskaper vs insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo).

Rådet vurderte dette klagepunktet slik:

«Det er et grunnleggende krav at reklamen er balansert, ikke villedende og at den skal fremme rasjonell bruk i henhold til gjeldende forskrivningsregler. Reklamen må ikke gi et misvisende eller overdrevet bilde av et legemiddels egenskaper og medisinske verdi, jf. LMIs bransjeregler punkt 8.1 og 8.4.

Disse kravene gjelder ikke bare reklamens tekst, men hvordan reklamen fremstår som helhet.

Rådet er enig i at den aktuelle reklamen samlet sett gir et inntrykk av at Tresiba har overlegne kliniske egenskaper sammenlignet med Toujeo. Dette er det ikke dekning for innenfor SPC.»

Novo Nordisk har i anken anført følgende:

«Novo Nordisk mener at reklamen er basert på et vitenskapelig arbeid som samsvarer med SPCet² og at det grafiske designet og hvordan reklamen fremstår som helhet er i tråd med det vitenskapelige arbeids hovedfunn og konklusjon.»

Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Nemnden har ovenfor kommet til at reklamen på to punkter (klagepunkt 2 og 4) kan være egnet til å villedes ved at den etterlater et inntrykk av at bruken av Tresiba kan gi kliniske fordeler som ikke kan understøttes av de referanser det er vist til. Dette inntrykket er likevel beskjedent. Det samlede inntrykk av reklamens grafiske design og tekst er ikke et budskap om at degludec 200 enheter/ml (Tresiba) har overlegne kliniske egenskaper versus insulin glargin 300 enheter/ml (Toujeo). Det fremkommer med all tydelighet at det dreier seg om en begrenset farmokodynamisk overkrysningsstudie foretatt på 60 pasienter.

Nemnden er på denne måten ikke enig med Rådet i at reklamen «*samlet sett gir inntrykk av at Tresiba har overlegne kliniske egenskaper sammenlignet med Toujeo*». Anken tas derfor på dette punkt til følge.

Oppsummering av Ankenemndens vurderinger:

Dette betyr samlet sett at anken dels skal tas til følge (klagepunkt 1, 5 og 6) og dels skal forkastes (klagepunkt 2 og 4). På det viktige og prinsipielle spørsmålet om reklamen var utenfor godkjent SPC, har den ankende part fått medhold.

Sanksjonsspørsmålet:

Nemndens konklusjon må få betydning for sanksjonsspørsmålet. Den ankende part har akkviescert ved Rådets vurdering av klagepunkt 3 (modifisering av søylediagram og grafisk fremstilling av studiedesignet). Nemnden skal utmåle et gebyr også for dette forholdet.

Nemnden ser langt mindre alvorlig på de brudd som foreligger enn det som er lagt til grunn av Rådet. Reklamen er ikke utenfor SPC. Den gir ikke et bilde av overlegne kliniske egenskaper ved Tresiba sammenlignet med Toujeo. Det er etter Nemndens syn heller ikke riktig at referansebruken kan etterlate et inntrykk av at de to produktene Lantus og Tresiba er like og byttbare. Studiene det er vist til i SPC og i den etterfølgende reklamen gir støtte til at det mellom de tre produktene kan bestå enkelte farmakodynamiske forskjeller, men de påviste forskjellene vil etter Nemndens syn ikke skape grunnlag for feil legemiddelbruk.

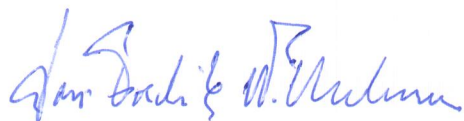
Samlet finner Nemnden at gebyret passende kan fastsettes til 70 000 kroner.

Resultatet i ankeomgangen innebærer at det ikke er aktuelt å ilegge den ankende part noe ankegebyr, jf vedtektene § 7-2 nr 2.

Ankenemnden treffer etter dette enstemmig vedtak med slik

Slutning:

1. Anken tas til følge for så vidt gjelder klagepunkt 1, 5 og 6.
2. Anken forkastes for så vidt gjelder klagepunkt 2 og 4.
3. Novo Nordisk AS ilegges et gebyr på 70 000 kroner.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Jon Stadi & W. Melum".